Münster 1935 No 194 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß einiger phenylsubstituierter Barbitursäuren auf den Zuckerabbau im überlebenden Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von

Herbert Weber, Zahnarzt

aus Bünde (Westf.)

1934

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0228

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß einiger phenylsubstituierter Barbitursäuren auf den Zuckerabbau im überlebenden Gewebe.

Die wichtigste Gruppe der Schlafmittel leitet sich von der Barbitursäure ab; und zwar tritt die hypnotische Wirkung der Barbitursäuren erst dann auf, wenn beide H-Atome der CH_2-Gruppe durch organische Gruppen ersetzt sind. Verbindungen mit aromatischen Kernen, z. B. Benzol und Zyklohexan, sind den aliphatischen Gruppen an schlafmachender Wirkung weit überlegen. Es sei in diesem Zusammenhang nur auf die stärkere Wirkung des Luminals im Vergleich mit Veronal hingewiesen. In der vorliegenden Arbeit sollen einige phenylsubstituierte Barbitursäuren auf ihre Stoffwechselwirksamkeit hin untersucht und mit dem Veronal verglichen werden. Die untersuchten Verbindungen waren:

I Diaethylbarbitursäure (Veronal),
IX Phenylmethylbarbitursäure (Rutonal),
XII Phenylpropylbarbitursäure,
XIII Phenylallylbarbitursäure,
XIV Phenylbenzylbarbitursäure.

Die in Wasser schwer löslichen Stoffe wurden durch Neutralisation mit Natronlauge in lösliche Natriumsalze überführt. Untersucht wurden einige der wichtigsten anaeroben Kohlenhydratabbauvorgänge im überlebenden Gewebe nach der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung. Die Versuche betrafen die Milchsäurebildung aus Stärke durch Skelettmuskulatur und aus Glukose durch Herzmuskel und Hirngewebe; ferner die Spaltung der Stärke zu Zucker durch Lebergewebe. Die Konzentration der Schlafmittel in den Versuchen geht aus den einzelnen Tabellen hervor.

Versuchsserie I.

An Stelle des teueren Glykogens kann, wie Haarmann gezeigt hat, Stärke verwandt werden, deren Abbau bis zur Milchsäure durch quergestreifte Skelettmuskulatur unter der Einwirkung der Barbitursäuren in Tabelle 1 zusammengestellt ist. Die Untersuchung des Glykogen- bzw. Stärkeabbaus durch Skelettmuskel ist deshalb von Bedeutung, weil das Glykogen für den Stoffwechsel der Skelettmuskulatur eins der wichtigsten Kohlenhydrate und die Hauptenergiequelle darstellt. Für die Energielieferung in anderen Organen kommt vor allem die Glukose in Frage, die den Organen in Form von Blutzucker zugeführt und direkt verarbeitet wird.

Tabelle 1.

Muskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	576	684	985	1068	1113	870	1017	1041	1083
IX	"	"	"	873	912	756	798	846	870
XII	"	"	"	900	948	876	744	936	960
XIII	"	"	"	831	867	729	822	783	894
XIV	"	"	"	846	933	702	726	771	786
I	501	591	1118	1302	1263	1143	1215	1257	1485
IX	"	"	"	1254	1260	1053	1020	1317	993
XII	"	"	"	1392	1251	1095	1083	1101	1143
XIII	"	"	"	1155	1041	1080	1134	1158	969
XIV	"	"	"	1197	1056	1032	1143	1083	1146
I	544	650	1505	1490	1470	1306	1434	1400	1330
IX	"	"	"	1410	1378	1280	1170	1050	1210
XII	"	"	"	1310	1265	1164	1120	1100	1164
XIII	"	"	"	1190	1260	1154	1225	1300	986
XIV	"	"	"	1064	1060	1120	1030	1050	993

Bei Betrachtung der Versuchsergebnisse fällt sofort die stärkere Toxizität der phenylsubstituierten Barbitursäuren gegenüber der mit aliphatischen Resten versehenen Diaethylbarbitursäure (Veronal) auf. In den Versuchen I und III wird die Milchsäurebildung durch sämtliche phenylsubstituierten Barbitursäuren stark gehemmt, während das Veronal in Versuch I nur bei der mittleren Konzentration von 1.10^{-6} die Milchsäurebildung herabsetzt, bei den übrigen Konzentrationen aber steigert. Auch in Versuch II ist das Veronal erheblich schwächer toxisch als die übrigen Barbitursäuren. Das Wirkungsbild sämtlicher Schlafmittel ist in großen Zügen gleich; die Hemmung der Milchsäurebildung geht durchaus nicht der Giftkonzentration parallel. Wir haben vielmehr bereits in den mittleren Konzentrationen die stärksten Hemmungen mit Ausnahme der höchsten Konzentrationen von 1.10^{-3} in einzelnen Fällen. Man kann im allgemeinen die Feststellung machen, daß starke Verdünnungen und hohe Konzentrationen dieselbe Wirkungsstärke haben und die dazwischen liegenden Konzentrationen erheblich giftiger sind.

Diese mittleren Konzentrationen von 1.10^{-6} und 1.10^{-5} aber sind die Verdünnungen, die man bei der üblichen therapeutischen Darreichung unter der Annahme gleichmäßiger Verteilung im Körper errechnen kann. Gerade die bei diesen Konzentrationen auftretenden Veränderungen können also für eine Erklärung der Stoffwechselwirkung von Bedeutung sein.

In unseren Versuchen zeigt sich nun, daß der Glykogenabbau zu Milchsäure stark herabgesetzt ist und wir also annehmen müssen, daß unter der Hypnotikawirkung der Glykogenabbau im Skelettmuskel weitgehend geschädigt ist. Die Hemmungen sind z. T. erheblich und machen oft weit über 90% aus.

Versuchsserie II.

Die folgenden Versuche befassen sich mit der Milchsäurebildung aus Glukose durch Herzmuskel unter dem Einfluß der Barbitursäuren. Versuchstiere waren Hund und Rind. Die Milchsäurekurve nimmt hier einen anderen Verlauf wie in den Glykogenversuchen. Eine solch starke Hemmung der Milchsäurebildung, wie sie in den Glykogenversuchen bei den mittleren Konzentrationen auftritt, haben wir nur in einzelnen Fällen. Im Großen und Ganzen wird durch starke Verdünnungen der Schlafmittel die Herzglykolyse beschleunigt. Hohe Konzentrationen dagegen hemmen die Milchsäurebildung nicht nur,

sondern unterdrücken sie in vielen Fällen sogar vollständig; besonders stark ist die Giftwirkung der Phenyl-propyl- und der Phenyl-benzyl-Barbitursäure. Dagegen wurde die Milchsäurebildung aus Stärke bei einer Hypnotikakonzentration von 1.10^{-3} erheblich weniger herabgesetzt. Die von der Glukose zur Milchsäure führenden fermentativen Vorgänge werden durch hohe Hypnotikakonzentrationen mehr geschädigt als die glykogenspaltenden Vorgänge. Rinderherzmuskulatur verhält sich den Giften gegenüber etwas anders wie Hundeherzmuskulatur; Hemmungen treten hier selbst bei höchsten Konzentrationen nicht auf; dagegen haben wir teilweise erhebliche Steigerungen, in sechs Fällen bis über 100%. Es sei aber darauf hingewiesen, daß die Glykolyse vom Rinderherz erheblich geringer ist als beim Hundeherz. Steigerungen in der Milchsäurebildung wirken sich deswegen prozentual stärker aus; die absoluten Steigerungen hingegen sind in beiden Muskeln gleich.

Tabelle 2.

Herz, Glukosezusatz

Versuch 1 und 2: Hund, Versuch 3: Rind

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	318	429	940	990	1058	1080	1156	1068	658
IX	"	"	"	980	800	826	890	855	610
XII	"	"	"	930	1100	1002	990	995	532
XIII	"	"	"	950	1182	935	950	924	656
XIV	"	"	"	1020	980	1040	795	586	424
I	279	450	742	792	682	674	674	710	584
IX	"	"	"	775	710	730	745	810	585
XII	"	"	"	640	730	585	765	486	468
XIII	"	"	"	820	790	880	765	784	704
XIV	"	"	"	828	730	828	640	640	484
I	348	370	475	474	516	538	544	502	470
IX	"	"	"	518	548	562	526	542	490
XII	"	"	"	552	598	614	402	586	530
XIII	"	"	"	468	516	534	490	612	438
XIV	"	"	"	512	526	542	660	446	464

Versuchsserie III.

Die Hirnglykolyse unterscheidet sich in ihrer Giftempfindlichkeit vollkommen von der Herzglykolyse, ein neuer Beweis dafür, daß die beiden Abbauwege der Glukose — im Herzmuskel über die Phosphorsäureester und im Hirn ohne Beteiligung der Phosphorsäure — ganz unterschiedlich zu bewerten sind. Als Versuchstier diente in diesem Falle das Rind. Die Steigerungen der Milchsäurebildung sind nur unerheblich, und in den meisten Fällen ist der Einfluß der Schlafmittel nicht besonders hervorstechend. In Versuch II überwiegen die Hemmungen der Milchsäurebildung und zeigen bei den mittleren Konzentrationen ihr Maximum ähnlich wie für den Glykogenabbau zutreffend. Sämtliche Barbitursäuren wirken qualitativ in der gleichen Weise.

Tabelle 3.

Hirn (Rind)

Glukosezusatz

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	226	258	672	816	686	595	660	676	735
IX	"	"	"	768	750	744	685	654	760
XII	"	"	"	720	685	726	695	628	636
XIII	"	"	"	790	636	586	652	564	595
XIV	"	"	"	636	678	628	652	726	636
I	160	182	518	578	522	438	430	534	474
IX	"	"	"	546	510	438	410	466	478
XII	"	"	"	558	514	438	454	534	562
XIII	"	"	"	482	426	414	458	552	506
XIV	"	"	"	438	430	454	490	518	638

Versuchsserie IV.

In den bisher besprochenen Versuchen hat es sich gezeigt, daß der Grundtyp der Wirkungen der verschiedenen Barbitursäuren derselbe ist. Die Unterschiede waren nur quantitativer

Natur. Beim Glykogenabbau des Skelettmuskels erwiesen sich die phenylsubstituierten Barbitursäuren giftiger als Veronal; in den nunmehr zu besprechenden Versuchen wird gezeigt werden, daß die Phenylgruppe einen spezifischen Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge haben kann. Es handelt sich hierbei um die Fähigkeit der Leber, Glykogen bzw. Stärke zu Zucker zu hydrolysieren.

Tabelle 4.

Leber

Versuch 1 und 2: Hund, Versuch 3: Rind

Hexose: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	5130	7830	8055	7650	7920	8130	7500	7740	8130
IX	"	"	"	10410	10710	10590	9150	9420	8970
XII	"	"	"	9630	9810	10170	10020	10590	9630
XIII	"	"	"	9300	9510	10170	10230	9300	11610
XIV	"	"	"	10860	11370	10500	11490	12000	11610
I	1200	1230	3480	3600	3780	3660	3120	3150	3480
IX	"	"	"	3300	3390	3420	3450	3480	3480
XII	"	"	"	3390	3660	3810	3540	3420	4410
XIII	"	"	"	3690	3990	3840	3900	3630	3480
XIV	"	"	"	3750	3900	3630	3420	3750	3900
I	2410	3710	4020	3910	4200	3800	3970	4520	3800
IX	"	"	"	4700	4660	4810	4400	4900	4640
XII	"	"	"	4700	4460	5010	4900	5010	4700
XIII	"	"	"	4780	4930	5260	4950	5010	4450
XIV	"	"	"	4640	4900	4950	5250	5600	5540

Wie aus den in Tabellen 4—6 gezeigten Versuchen hervorgeht, beschleunigen alle Barbitursäuren, die eine Phenylgruppe enthalten, die Stärkeverzuckerung wesentlich. Das Veronal läßt sie unbeeinflußt. Versuch I und II wurden an der Leber vom

Hund, Versuch III vom Rind angestellt. Die Steigerungen der Zuckerwerte in Versuch II sind nur gering bzw. fehlen gänzlich. Es geht hieraus hervor, daß dieselben fermentativen Vorgänge im gleichen Organ bei verschiedenen Tieren eine stark unterschiedliche Giftempfindlichkeit besitzen. Versuch I und III entsprechen einander vollkommen. Die Zuckerbildung aus Stärke wird meist erheblich beschleunigt, in einer Reihe von Versuchen werden Steigerungen von über 100% beobachtet.

Tabelle 5.

Leber

Hexosenachbildung: mg %

Barbitursäure	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	2925	2520	2790	3000	2370	2610	3000
IX	"	5280	5580	5460	4020	4290	3840
XII	"	4500	4680	5040	4890	5460	4500
XIII	"	4170	4380	5040	5100	4170	6480
XIV	"	5730	6240	5370	6360	6870	6480
I	2280	2400	2580	2460	1920	1950	2280
IX	"	2100	2190	2220	2250	2280	2280
XII	"	2190	2460	2610	2340	2220	3210
XIII	"	2490	2790	2640	2700	2450	2280
XIV	"	2550	2700	2430	2220	2550	2700
I	1610	1500	1790	1390	1560	2110	1390
IX	"	2290	2250	2400	1990	2490	2230
XII	"	2290	2050	2600	2490	2600	2290
XIII	"	2370	2520	2850	2540	2600	2030
XIV	"	2230	2490	2540	2840	3190	3130

Tabelle 6.

Leber

Hexosebildung: mg % vom Kontrollversuch

Barbitursäure	Hypnotikakonzentration					
	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	87	96	103	82	90	103
IX	181	192	187	138	150	132
XII	155	161	173	168	188	155
XIII	143	151	173	175	143	222
XIV	197	214	185	219	236	222
I	105	113	108	84	86	100
IX	92	96	98	99	100	100
XII	96	108	115	103	98	141
XIII	110	123	116	119	108	100
XIV	112	119	107	98	112	119
I	93	111	87	98	131	87
IX	142	140	149	124	155	138
XII	142	123	162	155	162	142
XIII	147	157	177	158	162	127
XIV	138	155	158	177	198	195

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von einigen phenylsubstituierten Barbitursäuren auf den anaeroben Zuckerabbau im Gewebe untersucht und mit der Veronalwirkung verglichen. Die Milchsäurebildung aus Glykogen und Glukose wird durch die Barbitursäuren in verschiedener Weise beeinflußt. Der Glykogenabbau wird besonders in mittleren Konzentrationen verschlechtert, der Glukoseabbau durch Herzmuskel durch hohe Konzentrationen. Im Ganzen wird der Glykogenabbau stärker in Mitleidenschaft gezogen als der Glukoseabbau. Die Stärkeverzuckerung durch Lebergewebe wird durch das Veronal nicht nennenswert beeinflußt, durch alle phenylsubstituierten Barbitursäuren dagegen stark angeregt. Die starke Hemmung des Zuckerabbaus im Herzen entspricht der toxischen Herzschädigung höherer Dosierung. Ob die Wirkung auf die Zuckerbildung in der Leber im intakten Organismus zustande kommt, wird davon abhängen, inwieweit die zentralnervösen Einflüsse auf den Kohlenhydratstoffwechsel etwa die unmittelbaren Giftwirkungen auf die Leber überdecken.

Lebenslauf.

Am 25. 8. 1910 wurde ich als Sohn des Dentisten Otto Weber in Bünde/Westf. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Elementarschule ging ich auf das Realgymnasium zu Bünde und erhielt dort am 13. 3. 1930 das Reifezeugnis. Noch im gleichen Sommersemester begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde; studierte anfangs in Würzburg und München, bestand dann nach dreisemestrigem Studium im Sommer 1931 in Münster/Westf. die zahnärztliche Vorprüfung und im Herbst 1933 das Staatsexamen.